

**Міністерство освіти і науки України Чернівецький
національний університет імені Юрія Федьковича**
Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів Кафедра
біохімії та біотехнології

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АНЕМІЙ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Дипломна робота Рівень вищої освіти – другий(
магістерський)

Виконала:

студентка VI курсу, групи 611
спеціальності 091 – біологія

освітня програма – біохімія та
лабораторна діагностика

ГОРВАТ АНАСТАСІЯ ІВАНІВНА

Керівник: к.б.н., доцент О. М. Волощук

До захисту допущено:

Протокол засідання кафедри № ____ від

„____” _____ 2022 р.

зав. кафедри _____ проф. Копильчук Г.П.

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена аналізу гематологічних та ферокінетичних показників у жінок з анеміями різної етіології.

Встановлено, що у всіх пацієнток, не залежно від етіології анемії, виявляється значне зниження вмісту гемоглобіну у крові. При цьому у пацієнток з залізодефіцитною анемією та анемією хронічних захворювань вміст еритроцитів зберігається на рівні нижньої межі норми або дещо нижчий за норму, тоді як у жінок з мегалобластною анемією вміст еритроцитів значно знижений порівняно з нормою, що вказує на порушення у цих пацієнток еритропоезу. Окрім того виявлено, що для пацієнток із ЗДА характерний гіпохромно-мікроцитарний, із АХЗ – нормохромнонормоцитарний, а із МБА – гіперхромно-макроцитарний характер анемії.

Аналіз ферокігнітичних показників засвідчив, що при ЗДА у жінок вміст сироваткового заліза знижений практично вдвічі на тлі підвищення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки, концентрація феритину у крові знижена при одночасному підвищенні вмісту трансферину, що вказує на виснаження запасів заліза в організмі. Водночас у жінок з анемією хронічних захворювань вміст заліза у сироватці зберігається на рівні нижньої межі норми або дещо нижчий за норму при збереженні загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки на рівні показників норми, вміст феритину значно перевищує норму, тоді як вміст трансферину нижчий за норму. У жінок із мегалобластною анемією досліджувані ферокінетичні показники не відрізняються від фізіологічної норми.

ЗМІСТ

	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	5
1.1. Класифікація та діагностичні критерії анемії різної етіології	5
1.2. Клінічні та лабораторні маркери залізодефіцитної анемії	9
1.3. Особливості перебігу і діагностики мегалобластної анемії	13
1.4. Лабораторна діагностика анемії хронічних захворювань	19
РОЗДІЛ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	21
2.1. Об'єкт та методи досліджень.....	21
РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	26
ВИСНОВКИ	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	36
ДОДАТКИ.....	40

ВСТУП

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), приблизно у 11 % мешканців Європи та 31 % світової популяції виявляють анемії [1]. Значна частка цих випадків припадає на залізодефіцитну анемію (ЗДА), досить поширеною є анемія хронічних захворювань (АХЗ), B_{12} і фолієводефіцитна (мегалобластна) анемія (МБА). Причинами поширеності анемії найчастіше є порушення раціонального харчування, паразитарні та інфекційні захворювання [2]. Проте незалежно від етіології анемії, клінічні прояви цього захворювання визначаються темпами його розвитку і компенсаторної здатності серцево-судинної та дихальної систем адаптуватися до гіпоксії тканин.

Вчасне виявлення анемії є важливим, оскільки вона може бути першою ознакою іншого хронічного захворювання [3]. Водночас сама анемія може призводити до зниження якості та тривалості життя пацієнтів, зростання ризику розвитку цілої низки ускладнень. За умов анемії спостерігається розвиток тканинної гіпоксії та активація компенсаторних механізмів, що супроводжується появою клінічних симптомів і ознак анемічного синдрому. До загальних симптомів анемії належить загальна слабкість, підвищена стомлюваність, значне зниження працездатності, дратівливість, кволість; спостерігається запаморочення, головний біль, шум у вухах, мигтіння «мушок» перед очима; посилюється серцебиття навіть при невеликих фізичних навантаженнях або навіть у спокої [4]. Тому диференційна діагностика анемії хронічних захворювань, залізодефіцитної анемії та мегалобластної анемії має важливе практичне значення, оскільки дозволяє призначити адекватну терапевтичну тактику та попередити появу ускладнень [5]. Оскільки клінічні прояви різних анемії типові, то для їх диференційної діагностики важливим є проведення діагностичного пошуку для уточнення

етіологічних факторів їх виникнення. Діагностику анемії здійснюють на основі клініко-лабораторного синдромукомплексу, що включе визначення ступеня тяжкості захворювання, аналіз основних клінічних і лабораторних проявів [6].

Враховуючи вище вказане, **метою** даної роботи був аналіз гематологічних та ферокінетичних показників у пацієнток з анеміями різної етіології.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Проаналізувати показники вмісту гемоглобіну, еритроцитів, концентрацію гемоглобіну в еритроциті та середній об'єм еритроцитів у жінок з клінічними проявами анемії.
2. Оцінити показники основні ферокінетичні показники – вміст сироваткового заліза, загальну залізовв'язуючу здатність сироватки, вміст феритину та трансферину у жінок з ЗДА, АХЗ та МБА.
3. Провести оцінку діагностичної значимості гематологічних та ферокінетичних показників сироватки крові у жінок як маркерів залізодефіцитної анемії, анемії хронічних захворювань та мегалобластної анемії.

I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Класифікація та діагностичні критерії анемій різної етіології

Анемія – це одне з найпоширеніших гематологічних захворювань, характерною ознакою якого є зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів у крові, а також порушення постачання кисню до тканин. Згідно визначення

ВООЗ, анемія – це патологічний стан, за якого рівень гемоглобіну у чоловіків нижчий за 130 г/л, вміст еритроцитів менший за $4 \times 10^{12}/\text{л}$; для жінок відповідно 120 г/л та $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ [7]. У останні роки анемічні стани привертають все більше уваги фахівців клініцистів, оскільки реєструється постійне підвищення кількості випадків цих захворювань. Показано, що у приблизно третини населення світу виявляється анемія, 80 % цих випадків припадає на залізодефіцитну анемію (ЗДА), досить поширеною є анемія хронічних захворювань (АХЗ), B_{12} і фолієво-дефіцитна анемія, гемолітична та апластична анемії [8].

Визначення розміру еритроцитів, вмісту гемоглобіну та особливостей росту клітин і їх руйнування дозволяють встановити етіологію захворювання. вказують на можливу причину. Визначення етіології анемій дозволяє підібрати правильну схему лікування цього захворювання. Нині розрізняють кілька підходів до класифікації анемій.

1. Класифікація за особливостями росту клітин і руйнування [9]:

- дефекти продукування клітин кісткового мозку – "гіпопроліферація" (при цьому значення індексу виробництва ретикулоцитів < 2);
- дефекти дозрівання еритроцитів – "неефективний еритропоез" (при цьому значення індексу виробництва ретикулоцитів < 2);
- зниження виживаності еритроцитів – "втрата крові/гемоліз" (при цьому значення індексу виробництва ретикулоцитів $> 2,5$).

2. Класифікація за розміром клітин:

- нормоцитарна анемія (середній об'єм еритроцитів складає 80 – 100 фл);
- мікроцитарна (середній об'єм еритроцитів менше 80 фл);
- макроцитарна (середній еритроцитів складає понад 100 фл).

3. Класифікація за вмістом гемоглобіну у еритроциті:

- нормохромна (кольоровий індекс знаходиться у межах 0,8 – 1,05),

- гіпохромна (кольоровий індекс менше 0,8),
- гіперхромна (кольоровий індекс понад 1,05).

4. Класифікація за етіологією і патогенезом захворювання:

- залізодефіцитна анемія;
- анемія хронічних захворювань;
- В₁₂ і фолієво-дефіцитна анемії;
- гемолітичні анемії;
- анемія внаслідок гострої крововтрати;
- апластична анемія.

Для диференційної діагностики анемій різної етіології використовують низку показників крові: гемоглобін, гематокрит та індекси еритроцитів [10]. При цьому середній об'єм еритроцитів розраховується в фемтолітрах; середній вміст гемоглобіну в еритроциті визначається в пікограмах; середній вміст гемоглобіну на одиницю об'єму еритроцитів розраховується у грамах на літр. Для підрахунку цих показників використовують формули:

Середній об'єм еритроциту (фл) = (гематокрит × 10) / (еритроцити × 10¹² / л), норма – 90 ± 8 фл.

Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (пг) = (гемоглобін (г/дл) × 10) / (еритроцити × 10¹² / л), норма – 27 – 31 пг.

Середня концентрація гемоглобіну на одиницю об'єму еритроцитів (г/л) = (гемоглобін × 10) / гематокрит, норма – 32 – 36 %.

Кольоровий індекс = гемоглобін (г/дл) / еритроцити × 10¹², норма – 0,8–1,05.

Індекс виробництва ретикулоцитів = ретикулоцити × гематокрит / гематокрит у нормі, норма – 2–2,5.

При гемолізі, гострій крововтраті, апластичній анемії та анемії хронічного захворювання показники середнього об'єму клітини і

кольорового індексу зберігаються у межах норми, тобто характерна нормоцитарна нормохромна анемія [11].

За умов дефіциту заліза або таласеміях виявляються низькі показники середнього об'єму еритроциту і кольорового індексу, тобто характерна мікроцитарна гіпохромна анемія.

Про дефіцит вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти свідчать високі показники середнього об'єму клітини і кольорового індексу, тобто характерна макроцитарна гіперхромна анемія [12].

Окрім того, вважають, що основою для класифікації анемій є точний підрахунок ретикулоцитів. Ретикулоцити – це еритроцити, які лише недавно надійшли у кров із кісткового мозку (1 – 2 дні). Ці клітини ідентифікують, використовуючи барвник, який специфічний до рибосомальної РНК. У нормі кількість ретикулоцитів має складати від 1 до 2 % і є відображенням щоденного оновлення 0,8 – 1,0 % загальної кількості циркулюючих еритроцитів. За умов анемії відсоток ретикулоцитів зазвичай підвищений, проте абсолютна кількість цих клітин залишається незмінною. Високий індекс виробництва ретикулоцитів є маркером гемолізу або гострої крововтрати, тоді як низький – пошкодження червоного кісткового мозку, залізодефіцитну, фолієво- або B_{12} -дефіцитну анемію, порушення стимуляції їх утворення через наявне хронічне захворювання або токсичний вплив лікарських препаратів. Також у мазку крові виявляються відхилення в розмірах клітин (анізоцитоз) і форми (пойкілоцитоз). Діагностичне значення має виявлення у мазку крові таких клітин [13]:

- сфероцити (їх поява спостерігається при спадковому сфероцитозі, аутоімунній гемолітичній анемії);
- деформовані клітини (свідчить про дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази, пошкодження ліками чи іншими ксенобіотиками);

- серпоподібні клітини і клітини в формі човна (є маркерами серпоподібноклітинної анемії);
- клітини у формі мішені (вказують на гемоглобінопатії, спадковий ксероцитоз);
- стоматоцити (свідчать про спадковий стоматоцитоз);
- акантоцити (маркери акантоцитозу);
- базофільна зернистість (виявляється при отруєнні свинцем, дефіциті піримідин-5'-нуклеотидази);
- фрагменти еритроцитів (шистоцити) (маркери мікроангіопатичної гемолітичної анемії, механічної гемолітичної анемії).

1.2. Клінічні та лабораторні маркери залізодефіцитної анемії

Залізодефіцитна анемія – це захворювання, що супроводжується зниженням постачання заліза до кісткового мозку з наступним порушенням утворення еритроцитів, наслідком чого стає зниження насиченості їх гемоглобіном [14]. Дефіцит заліза класифікують залежно до його тяжкості: нормальні запаси, виснаження запасів заліза (маркером є низький вміст феритину у сироватці), зниження сироваткового заліза (маркером є низька концентрація заліза у сироватці крові, підвищення загальної залізо зв'язуючої здатності крові), і залізодефіцитна анемія (характерним є зниження гемоглобіну з мікроцитарними, гіпохромними еритроцитами).

Залізо належить до найважливіших елементів, які необхідні для багатьох фізіологічних процесів, зокрема еритропоезу, тканинного дихання і низки ензиматичних реакцій [15]. У середньому до складу структур дорослого організму входить від 3 до 5 г заліза, що утворює 2 пула: функціональне залізо та депо заліза. Функціональне залізо входить до складу гемоглобіну (1,5 – 3 г) в циркулюючих еритроцитах, також до складу міоглобіну, цитохромів (0,4 г), приблизно 3-7 мг заліза входить до складу

трансферину крові, частина заліза зберігається в формі феритину або гемосидерину. Біологічні функції заліза опосередковані його здатністю віддавати або приймати електрони, при цьому відбувається перехід між двовалентним (Fe^{2+}) і тривалентним (Fe^{3+}) залізом. Вільне залізо є токсичним через його здатність каталізувати утворення вільних радикалів, зокрема гідроксильного радикалу, що у свою чергу призводить до пошкодження макромолекул клітин [16].

Трансферин є основним білком, що забезпечує транспорт заліза, тоді як феритин є основним білком, що забезпечує депонування внутрішньоклітинного заліза. Завдяки існуванню потужних механізмів збереження і утилізації заліза за допомогою ретикулоендотеліальної системи макрофагів, добові втрати заліза не перевищують 1 – 2 мг, що відбувається через злушення клітин слизових оболонок, а також під час менструації. У середньому добовий раціон харчування сучасної людини містить приблизно 20 мг заліза, при цьому ефективність всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці у нормі достатня для підтримки необхідної кількості заліза для забезпечення гомеостазу.

З їжею надходить гемове і негемове залізо [17]. Гемове залізо міститься переважно у м'ясних продуктах і значно краще всмоктується у кишківнику порівняно з негемовим, яке переважає в продуктах рослинного походження. У шлунку за дії HCl відбувається перетворення тривалентного заліза (Fe^{3+}) в двовалентне (Fe^{2+}), яке краще засвоюється. Пацієнти з порушенням секреції хлоридної кислоти у похилому віці або при резекції шлунка зазвичай засвоюють негемове залізо погано. Зберігається залізо у вигляді феритину і гемосидерину (0,3 – 1,5 г) переважно в паренхіматозних клітинах печінки, ретикулоендотеліальних клітинах селезінки і кісткового мозку. У дітей і молодих жінок запаси заліза зазвичай нижчі. Низькі запаси заліза вважаються

ранньою діагностичною ознакою дефіциту заліза і дозволяють диференціювати залізодефіцитну анемію від інших типів анемії.

До найпоширеніших причин залізодефіцитної анемії належать [18]:

- порушення харчування: голод, вегетаріанство, релігійна практика обмежень у харчуванні, незбалансована за вмістом нутрієнтів дієта для схуднення.
- посилена крововтрата: варикозне розширення вен стравоходу, виразкова хвороба шлунка, гастрит, рак органів ШКТ, неспецифічний виразковий коліт, геморой, ураження нирок або сечового міхура (гематурія), інші види кровотечі (носові кровотечі), хвороби крові, у жінок – рясні менструації, кровотечі в постменопаузі.
- порушення всмоктування заліза при целиакії, частковій і повній резекції шлунка, хронічне запалення.
- підвищені потреби у залізі у період швидкого росту (у дитячому та підлітковому віці), вагітність, посилені заняття спортом.
- порушення транспорту заліза, що може виникати при дефіциті трансферину через мальабсорбцію білка, іноді – внаслідок генетичного захворювання атрансферинемії.

Дефіцит заліза виникає ще до проявів анемії [19]. Переважно у людей дефіцит заліза практично не виявляється або протікає безсимптомно. Прогресування до виникнення залізодефіцитної анемії зазвичай непомітне, хоча при дефіциті заліза знижена концентрація гемоглобіну, наслідком чого є зниження працездатності. Поява симптомів залежить від швидкості втрати заліза і здатності організму людини її компенсувати. Переважно симптоми виявляються, коли концентрація гемоглобіну в крові знижується до значень менше 100 г/л, хоча зрідка не виявляються симптоми і при концентрації гемоглобіну 70 г/л. До основних клінічних проявів ЗДА належать блідість, посилене серцебиття, шум у вухах, головний біль, дратівливість, загальна

слабкість, запаморочення, швидка стомлюваність тощо. Прояв вказаних ознак залежить від ступеня і швидкості виникнення анемії. Оскільки дефіцит заліза переважно виникає повільно і є тривалим, адаптивні механізми систем кровопостачання і дихання можуть мінімізувати клінічні прояви анемії. Проте з часом анемія стає все більш вираженою, працездатність і толерантність до фізичного навантаження значно обмежуються, наслідком чого може бути кардіореспіраторна недостатність і навіть смерть. порушення виникають внаслідок зменшення функціональних запасів заліза у тканинах, з подальшим порушенням їх проліферації, росту і функції [20]. Високі потреби у залізі мають епітеліальні тканини, що пов'язано з високими темпами оновлення і метаболізму, тому у пацієнтів з хронічною залізодефіцитною анемією виникають відповідні порушення. Загалом при дефіциті заліза можуть спостерігатися різні негематологічні наслідки, пов'язані з порушенням імунітету і стійкості до збудників інфекцій, зниженням толерантності до фізичного навантаження і ефективності роботи, іноді виникають поведінкові та нейропсихологічні порушення.

Для підтвердження діагнозу залізодефіцитної анемії необхідне проведення лабораторного обстеження [21]. Первинний набір обов'язкових досліджень складається з визначення концентрації гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, вмісту гемоглобіну в еритроцитах, а також кількості ретикулоцитів. Для остаточного виявлення залізодефіцитної анемії необхідно визначити загальні запаси заліза в організмі. Найнадійнішим, неінвазивним маркером є вміст феритину в крові. Низький вміст трансферину у крові також відображає дефіцит заліза, але цей показник є менш специфічним ніж феритин. У складних випадках може навіть проводити аспірацію кісткового мозку для оцінки запасів заліза. У нормі мазок кісткового мозку фарбується для виявлення заліза, при цьому 20 – 40 % еритробластів (або сидеробластів) містять видимі гранули феритину в цитоплазмі [22]. Виявлення таких гранул

свідчить, що залізо наявне в надлишку, що необхідно для синтезу гемоглобіну. При дефіциті заліза, коли залізо не надходить до кісткового мозку із місць зберігання, спостерігається зменшення кількості сидеробластів.

Для лікуванням ЗДА використовують препарати заліза та препарати еритропоетину [23]. Добова доза двовалентного заліза складає 100-300 мг. Тому важливо при виборі препарату заліза та його дозуванні необхідно враховувати не тільки загальний вміст у ньому заліза, а і вміст двовалентного заліза. Оцінити результативність лікування необхідно проводити через 2-3 тижні від початку лікування препаратами заліза шляхом лабораторного визначення гематологічних показників (вмісту гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів) порівняно з початковими показниками [24].

Нестача заліза в організмі призводить до порушення синтезу гемоглобіну і зниження його вмісту в еритроцитах [25]. Спостерігається зниження вмісту еритроцитів у крові. Формується гіпохромія еритроцитів, маркером чого є знижений кольоровий показник. Наслідком сповільненого утворення гемоглобіну стає зменшення еритроцитарних індексів, зокрема середнього об'єму еритроциту та вмісту гемоглобіну в еритроциті. Починають переважати еритроцити меншого розміру. Зменшення запасів заліза призводить до порушення окисно-відновних реакцій у тканинах, наслідком чого стає ураження шкіри та слизових оболонок, порушення роботи шлунково-кишкового тракту, зниження активності низки залізовмісних ензимів [26].

1.3. Особливості перебігу і діагностики мегалобластної анемії

Мегалобластні анемії – це група захворювань, для яких характерними ознаками є чіткі морфологічні зміни кровотворних клітин та виникають внаслідок дефіцит вітаміну B₁₂ (кобаламіну) або фолатів [27].

За умов дефіциту кобаламіну або фолатів спостерігається порушення синтезу ДНК, менш виражені зміни в РНК чи процесі синтезу білка, наслідком чого стає незбалансований ріст та поділ клітин. Тому до морфологічних особливостей еритроцитів належить наявність більших, "незрілих" ядер із дрібними частинками хроматину, поява клітин більшого розміру зі збільшеним об'ємом. Така невідповідність або ядерноцитоплазматична асинхронність називається мегалобластною. При цьому виникає анемія, яку можна розпізнати завдяки проявам вираженого дефекту в синтезі ДНК у всіх швидко проліферуючих клітинах (особливо клітин ШКТ та статевих).

Біологічна роль вітаміну B_{12} полягає у коферментній ролі, оскільки потрібний для функціонування трьох ферментів: фентоламін- N -метилтрансферази (каталізує перетворення норадреналіну в адреналін), катехол- O -метилтрансферази (каталізує деградацію катехоламінів), метилмалоніл-КоА-мутази (забезпечує перетворення L -метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА у процесі синтезу мієліну). Тому при нестачі вітаміну B_{12} виникає порушення цих біохімічних реакцій, що призводить до порушення мієлінізації, гальмування нервової провідності, зростання вмісту норадреналіну в сироватці крові [28].

До основних причин дефіциту вітаміну B_{12} належать:

- аліментарний дефіцит (вегетаріанство, погане харчування через бідність);
- захворювання шлунку (недостатнє продукування НСІ у літніх пацієнтів або після операції резекції шлунка);
- злоякісна анемія (аутоімунне захворювання, при якому атрофується слизова оболонка шлунка, зменшується кількість парієтальних клітин, наслідком чого стає дефіцит внутрішнього фактора);

- захворювання тонкого кишківника (недостатність ензимів підшлункової залози, дисбактеріоз, інвазія гельмінтами).

Вітамін B_{12} або кобаламін, кобальтвмісний вітамін, який не синтезується тканинами ссавців. Основним його джерелом є їжа (переважно м'ясо, риба, яйця, молоко) або харчові добавки. Добова потреба для людини складає від 0,4 до 2,4 мкг, проте потреба вища у жінок при вагітності і лактації. Загальні запаси B_{12} складають від 2 до 5 мг, переважно зберігаються у печінці. Для формування дефіциту B_{12} необхідне тривале обмеження його надходження. Вітамін B_{12} добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту за участі низки білків: R-білків, внутрішніх факторів і транскобаламінів. Кобаламін тривалий час залишається в організмі завдяки гепатоентеральній циркуляції. Екскретується B_{12} з жовчю, значно менше з сечею або калом [29].

Багатими на фолати є овочі (шпинат, броколі, салат), деякі фрукти (банани, дині), окремі тваринні продукти (печінка, нирки). Потреби у фолатах визначаються інтенсивністю клітинного метаболізму. Мінімальна щоденна потреба складає 65-400 мкг. У середньому вміст фолатів в організмі людини складає від 5 до 10 мг, значна частина депонується у печінці. При дефіциті фолатів анемії виникає протягом 6 місяців. Засвоєння фолатів, які надходять з їжею, відбувається переважно в проксимальній частині тонкого кишечника. Надлишок фолієвої кислоти виводиться нирками у вигляді метаболітів.

До основних причин дефіциту фолієвої кислоти належать:

- дефіцит у раціоні овочів;
- мальабсорбція (целиакія, хвороба Крона);
- підвищення потреби при деяких станах (гемоліз, вагітність);
- вплив деяких лікарських засобів (метотрексат, протизаплідні таблетки, деякі протисудомні препарати).

Однією з характерних ознак цієї форми анемії є атрофія слизової оболонки ШКТ: може спостерігатися поверхневий гастрит і навіть незначне

або повне порушення секреції [30]. На початкових етапах порушується секреція хлоридної кислоти, на пізніших – пепсину і внутрішнього фактору. Також у пацієнтів з V_{12} -дефіцитною анемією виявляють кілька різновидів імуноглобулінів, зокрема проти антигенів цитоплазми парієтальних клітин шлунка, іноді – до ВФ та білків-носіїв. Ці антитіла називають блокуючими, оскільки вони запобігають зв'язуванню вітаміну V_{12} з внутрішнім фактором. Усі ці антитіла належать до IgG. Антитіла можуть навіть виявлятися у шлунковому соці.

Оскільки при цій формі анемії клінічні прояви є досить різноманітними, то диференційна діагностика є складною. Насамперед зміни виявляють у складі периферійної крові. Еритроцити містять багато гемоглобіну, тому майже відсутня ділянка центрального просвітлення. Також виявляють анізо- і поїкілоцитоз еритроцитів, зрідка – внутрішньоклітинні включення: базофільну пунктацію, тільця Жоллі, кільця Кебота, дифузну поліхроматофілію клітин. Лабораторними маркерами порушення лейкоцитопоезу є поява у мазку крові незвично великих гранулоцитів (20 – 30 мкм), які знаходяться на різних стадіях дозрівання. Також виявляється лейкоцитопенія (до $1,5 \cdot 10^9$ /л). Виявляються гігантські сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, при чому ядра можуть мати 8 – 10 сегментів. Спостерігається тромбоцитопенія, яка іноді сягає $20 - 30 \cdot 10^9$ /л.

При V_{12} -дефіцитній анемії гемопоез неефективний, спостерігається значна внутрішньокістковомозкова загибель недозрілих клітин. Зокрема, виявляється внутрішньоклітинний гіпергемоліз (проявом чого є жовтизна слизових оболонок і шкіряного покриву, підвищення вмісту некон'югованого білірубіну).

Спільною характеристикою мегалобластних анемій є порушення синтезу ДНК, що має негативний вплив на клітини кісткового мозку, оскільки для них характерний швидкий поділ. Виявлення макроцитозу

(збільшення середнього об'єму еритроциту) при проведенні лабораторного обстеження розглядають як перший клінічний прояв мегалобластної анемії.

До клінічних проявів дефіциту фолату також належать:

- гематологічні зміни (спостерігається панцитопенія з мегалобластними змінами у кістковому мозку, при цьому наслідком лейкопенії можуть бути часті інфекції, наслідком тромбоцитопенія – кровотечі);
- серцево-легеневі (у частини пацієнтів виявляється ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання і тромбоемболія легеневої артерії, спостерігаються вторинні анемії і підвищення вмісту гомоцистеїну в крові за умов дефіциту вітаміну B₁₂);
- порушення шлунково-кишкового тракту (може виникати анорексія, глосит, кутовий хейлоз, недостатнє всмоктування, незначна гепатоспленомегалія);
- дерматологічні зміни (спостерігається зворотна гіперпигментація шкіри, передчасне посивіння, некон'югована жовтяниця);
- генітальні порушення (виявляють мегалобластоз епітелію шийки матки, рецидиви втрати плода, безпліддя);
- порушення психіки.

Якщо у пацієнтів виникають додаткові неврологічні прояви, які не відповідають таким при захворюваннях, що призводять до дефіциту фолієвої кислоти (зокрема, алкоголізм, дефіцит тіаміну), необхідно одночасно визначити, чи наявний дефіцит кобаламін. Оскільки при мегалобластозі, що виникає внаслідок дефіциту кобаламіну, завжди спостерігається дефіцит фолієвої кислоти, гематологічні прояви при цих станах не відрізняються. Проте за умов дефіциту кобаламіну виникає вогнищевий демієлінізуючий процес, який клінічно проявляється церебральними порушеннями і дегенерацією спинного мозку. Така демієлінізація розпочинається з

дорсальних стовпців у грудних сегментах спинного мозку, пізніше поширюється, залучаючи у патологічний процес кортикоспінальні ділянки, спіноталамічні і спіноцеребелярні тракти [27].

Дефіцит фолієвої кислоти не супроводжується вираженими неврологічними розладами. У клінічній картині домінують гематологічні та неврологічні прояви або їх комбінація.

Для ранньої діагностики дефіциту V_{12} визначальним є виявлення факторів ризику, отримання повної інформації про анамнез, а також проведення відповідних клінічних лабораторних аналізів. Раннє виявлення дефіциту V_{12} та, відповідно, проведення необхідного лікування, дозволяє запобігти появі симптомів анемії або неврологічних проявів. Визначення вмісту вітаміну V_{12} в крові є простим і недорогим методом дослідження, вважається “золотим стандартом” для діагностики дефіциту V_{12} . Визначення вмісту антитіл проти парієтальних клітин або внутрішнього фактора дозволяє проаналізувати здатність хворого всмоктувати V_{12} .

Анемія розглядається як пізній прояв нестачі V_{12} , і цьому можна запобігти за умов раннього виявлення та поповнення запасів V_{12} . Для встановлення причин анемії проводять розрахунок індексу еритроцитів. Для диференційної діагностики дефіциту V_{12} і фолієвої кислоти важливим є виявлення гіперпігментації нейтрофілів і овальних еритроцитів.

На пізніх стадіях нестачі фолієвої кислоти оцінка мазку крові виявляє макроцитоз з мегалобластозом. Анемія виникає лише за умови, що рівні тканинних фолатів виснажуються, тому навіть за нормального вмісту у крові фолієвої кислоти не можна виключати наявність їх дефіциту. Отже, гематологічні прояви та наявність у мазку крові еритроцитів з ядрами дозволяють діагностувати мегалобластну анемію, незалежно від наявності неврологічних симптомів [28].

1.4. Лабораторна діагностика анемії хронічних захворювань

Анемія хронічних захворювань (АХЗ) або анемія запалення виникає у хворих з інфекційними, запальними або пухлинними захворюваннями. За поширеністю АХЗ займає друге місце після ЗДА і супроводжує ревматичні, пухлинні захворювання, хронічну серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок, цукровий діабет, цироз печінки тощо [31].

Характерною особливістю АХЗ є зниження сироваткового заліза, проте на відміну від істинного дефіциту заліза, цей мікроелемент зберігається у макрофагах, тобто його запаси в організмі можуть зростати. Тому ще одна назва цього захворювання – залізодефіцитна анемія з ретикулоендотеліальним сидерозом. Окрім того, за цього захворювання також знижується вміст сироваткового трансферину, проте цей показник виявляється пізніше, оскільки має триваліший період напіврозпаду порівняно із залізом. При цьому захворюванні еритроцити зазвичай нормальних розмірів з нормальним вмістом еритроцитів (нормоцитарна нормохромна анемія). Проте у низці випадків при тривалому перебігу захворювання можливе незначне зменшення розмірів еритроцитів і вмісту гемоглобіну [32].

Зниження вмісту гемоглобіну можна виявити вже менше ніж за 2 тижні від початку захворювання. Переважно спостерігається мікроцитарна анемія з рівнем гемоглобіну 90 – 130 г/л і гематокритом 30 – 40 %. Лише у п'ятій частини пацієнтів гематокрит може знижуватися до значень менше 25 %. При хронічному перебігу анемії, вона стає більш гіпохромною з вираженішим запальним компонентом у її етіології. При гострій інфекції, коли анемія виникає швидко, вона часто нормохромна [33].

Принципова відмінність між ЗДА і АХЗ полягає в тому, що ЗДА виникає внаслідок абсолютного дефіциту заліза, тоді як патофізіологія АХЗ є мультифакторною [34]. АХЗ слід запідозрити, якщо анемія виникла на тлі важких захворювань, або якщо феротерапія протягом 4 тижнів не призводить

до підвищення рівня гемоглобіну на 10 г/л. Для уточнення діагнозу необхідно визначити біохімічні показники обміну заліза з розрахунком коефіцієнту насичення трансферину залізом і концентрації сироваткового феритину. Проте слід враховувати, що рівень сироваткового феритину підвищується за умов запалення (гострі та хронічні інфекції, захворювання печінки, аутоімунні чи пухлинні захворювання), що можуть маскувати дефіцит заліза.

Як основний механізм розвитку АХЗ розглядають утворення гепсидину [35]. Це гормон, що секретується гепатоцитами за умов запалення, який блокує всмоктування заліза у кишківнику і реутилізацію заліза із депо, тим самим знижуючи концентрацію заліза в крові, що у свою чергу сприяє виникненню залізодефіцитного еритропоезу. Іншим важливим фактором виникнення АХЗ є надлишкове продукування прозапальних цитокінів. Отже, визначальну роль у виникненні АХЗ відіграє комплекс факторів, основними з яких є порушення гомеостазу заліза внаслідок підвищеного продукування гепсидину і порушення еритропоезу, що обґрунтовує терапевтичне використання за таких умов еритропоезстимулюючих препаратів [36].

Окрім того, у патогенезі АХЗ виділяють кілька механізмів:

- зниження тривалості життя еритроцитів
- секвестрація заліза у клітинах ретикулоендотеліальної системи, яке не може бути ефективно утилізовано організмом (оскільки може бути заблокований перехід заліза з ретикулоендотеліальних клітин у еритробласти кісткового мозку)
- недостатньо високий рівень еритропоетину (пригнічення еритропоезу) відносно ступеню анемії.

Згідно сучасних уявлень, в основі АХЗ лежить імуноопосередкований механізм: цитокіни і клітини ретикулоендотеліальної системи викликають зміни у гомеостазі заліза, проліферації еритроїдних попередників, продукування еритропоетину і тривалості життя еритроцитів. Послідовними

ланками цього механізму є активація за дії інфекції, пухлинних клітин, аутоімунних порушень Т-клітин і моноцитів, які продукують у ході імунної реакції цитокіни – інтерферон- γ (Т-клітини), фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни 1,6,10, моноцити-макрофаги [31].

АХЗ часто залишається нерозпізнаною, наслідком чого стає призначення неадекватного лікування. При обґрунтуванні лікування АХЗ виходять з того, що наслідком анемії є гіпоксія тканин, формування дистрофії органів; її розвиток при різних захворюваннях призводить до погіршення прогнозу. Виражена АХЗ потребує корекції, особливо у хворих із наявністю додаткових факторів ризику (захворювання легень, хронічні захворювання нирок). Тому лікування АХЗ слід розпочинати з виявлення і лікування основного захворювання, що призвело до виникнення анемії. Переливання крові використовують як швидкий і ефективний метод лікування лише при важкій формі анемії.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкт та методи досліджень

У роботі проаналізовані результати лабораторних досліджень 22 жінок віком 18-30 років з клінічними проявами анемії. Усім обстеженим жінкам проводили загально-клінічні та лабораторні дослідження. Комплекс лабораторних обстежень включав клінічний аналіз крові із визначенням вмісту гемоглобіну, розрахунком еритроцитарних індексів (MCV – середній об'єм еритроцитів, MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті), визначення вмісту сироваткового заліза (СЗ) та залізовв'язуючої здатності сироватки, визначення вмісту феритину та трансферину.

Вміст гемоглобіну у крові визначали стандартним методом за допомогою гемометра Салі.

Метод базується на утворенні хлористоводневого гематину коричневого кольору за дії на гемоглобін хлоридної кислоти. Інтенсивність забарвлення розчину прямопропорційна кількості гемоглобіну.

Хід дослідження. У градуйовану пробірку, яку вставили в середній проріз гемометра, наносять до початку шкали розчин хлоридної кислоти (0,1 н). З пальця піпеткою Салі набирають кров до мітки 0,02 мл. Кінчик піпетки занурюють в пробірку з хлоридною кислотою, вміст обережно видують, щоб запобігти утворенню бульбашки повітря. Кров ретельно розмішують з кислотою і залишають на 5 хв для утворення хлористоводневого гематину. Додають по краплях дистильовану воду, розмішуючи скляною паличкою до набуття досліджуваного розчину крові кольору стандарту. Оцінюють, на якій мітці в градуйованій пробірці знаходиться нижній меніск розчину крові. Вміст гемоглобіну виражають в г/л.

Визначення кількості еритроцитів здійснюють з використанням камери Горяєва.

Підрахунок еритроцитів. Підрахунок проводять через 1-2 хвилини після нанесення зразку крові, користуючись об'єктивом $\times 40$ і окуляром $\times 7$. Оцінюють кількість еритроцитів у 5 великих квадратів або в 80 маленьких.

Вміст еритроцитів розраховують таким чином: загальну кількість еритроцитів ділять на 80 і перемножують на 200 (розведення крові) і на 4000 (для перерахунку кількості еритроцитів в 1 мм^3).

Середній об'єм еритроцитів обчислюють за формулою:

$\text{MCV} = \text{Ht} \div 10/\text{RBC}$, де Ht – гематокрит, %; RBC – кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/\text{л}$.

Середній вміст гемоглобіну в еритроциті обчислюють шляхом ділення вмісту гемоглобіну в певному об'ємі крові на кількість еритроцитів в тому ж об'ємі.

Нормальні значення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті – 27-32 пг.

Гематокрит визначають центрифужним методом. Для цього використовують спеціальну градуйовану пробірку, в яку набирають кров і потім центрифугують 90 хв при 1500 об/хв. Після зупинки фіксують, на якій мітці у пробірці зупиняються еритроцити. Визначають гематокрит у %.

Визначення вмісту сироваткового заліза здійснюють з використанням набору "Філісіт-Діагностика" згідно інструкції.

“Принцип методу визначення сироваткового заліза: залізо звільняється із залізов'язуючих пептидів сироватки крові та відновлюється завдяки дії гуанідину та гідроксиламіну. Натрієва сіль 3-(2-піриділ)-5,6-біс (4сульфофеніл)-1,2,4-триазину (феррозину) дає з іонами Fe^{2+} комплекс фіолетового кольору. Оптична щільність дослідного розчину пропорційна концентрації заліза в пробі”.

“Хід визначення

Відміряти кювету, мл	Дослідна проба	Калібрувальна проба	Холоста проба
	Напівмікроаналіз	Напівмікроаналіз	Напівмікроаналіз
Буферний розчин	2,0	2,0	2,0
Сироватка (плазма)	0,5	-	-

Калібру вальний розчин	-	0,5	-
Деіонізована вода	-	-	0,5
Вимір, оптич. щільність	$E_{\text{досл}}$	$E_{\text{кал}}$	-

Витримують 5-10 хв при кімнатній температурі, виміряють оптичну щільність дослідної ($E_{\text{досл}}$) і калібрувальної ($E_{\text{кал}}$) проб проти холостої при довжині хвилі 560 нм.

Колірореагент	0,04	0,04	0,04
Вимір, оптич. щільність	$E_{\text{досл}'}$	$E_{\text{кал}'}$	-

Перемішують, витримують 15-20 хв, виміряють оптичну щільність дослідної ($E_{\text{досл}'}$) і калібрувальної ($E_{\text{кал}'}$) проб проти холостої з колірореагентом.

Розрахунок результатів

$C_{\text{заліза}} = C_{\text{калібратора}} \times (E_{\text{досл}' - E_{\text{досл}}} / (E_{\text{кал}' - E_{\text{кал}}}))$, де

$C_{\text{заліза}}$ – концентрація заліза в пробі (мкмоль/л чи мкг%);

$C_{\text{калібратора}}$ – концентрація заліза в калібрувальному розчині (20 мкмоль/л чи 112мкг%);

$E_{\text{досл}}, E_{\text{досл}'}, E_{\text{кал}}, E_{\text{кал}'}$ – оптичні щільності розчинів”.

Визначення загальної залізо зв’язуючої здатності (ЗЗЗЗ) сироватки крові проводять з використанням набору "Філісіт-Діагностика". “Досліджувану сироватку витримують з розчином тривалентного заліза для насичення трансферину. Надлишок солей заліза видаляють адсорбцією на карбонаті магнію і визначають вміст заліза в насиченій сироватці.

Хід визначення

Відміряти у пробірці, мл	Напівмікроаналіз
Насичуючий розчин заліза	1,0

Сироватка (плазма)	0,5
--------------------	-----

Перемішують вміст пробірок та витримують їх (5-6) хв при кімнатній температурі (від плюс 20 до плюс 25 °С).

Сорбент	0,5 мл
---------	--------

Проби витримують 5-10 хв при кімнатній температурі, збовтуючи кожні (2-3) хв. Центрифугують 10 хв при 2000-5000 об/хв та проводять визначення концентрації заліза в супернатанті.

Розрахунок результатів

Концентрацію заліза в супернатанті необхідно помножити на коефіцієнт розведення 3.

Нормальні значення 3333 – 42-76 мкмоль/л”.

Визначення концентрації феритину проводять імуноферментним методом з використанням набору “ІФА-феритин”, який базується на використанні кон’югованих з спеціальним барвником моноклональних антитіл миші, специфічних до феритину, та імобілізованих на мембрані тестової лунки других мишачих поліклональних антитіл до феритину. Коли зразок проходить через шар адсорбенту, кон’югат антитіл з барвником розпізнає і агрегує з феритином зразку, утворюючи комплекс антигенантитіло. Надалі утворений комплекс кон’югує з поліклональними мишачими антитілами до феритину в реакційній зоні тестової лунки, при цьому утворюється червона смуга. Інтенсивність забарвлення контрольної смужки використовується як стандарт.

Визначення вмісту трансферину проводять імунотурбодиметричним методом з використанням набору “Трансферин-МБА”. В основі методу лежить взаємодія трансферину зі специфічними антитілами, при цьому утворюються імунні комплекси, приципітація яких викликає збільшення

помутніння розчину при 340 нм пропорційно концентрації трансферину в біологічному зразку.

Статистичну обробку матеріалів проводили на персональному комп'ютері, при цьому використовували пакет аналізу табличного редактора "Excel 2000 for Windows". Оцінку результатів проводили із застосуванням критерія вірогідності різниці Стюдента. Різниця вважалась достовірною при коефіцієнті вірогідності $P < 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У останні роки анемічні стани привертають все більше уваги фахівців клініцистів, оскільки реєструється постійне підвищення кількості випадків цих захворювань [37]. Згідно даних ВООЗ, у приблизно третини населення світу виявляється анемія, 80 % цих випадків припадає на залізодефіцитну анемію (ЗДА), досить поширеною є анемія хронічних захворювань (АХЗ), B_{12} і фолієво-дефіцитна анемія. Вчасне виявлення анемії є важливим, оскільки з одного боку це може бути ознакою супутнього захворювання, а з іншого – сама анемія є причиною зниження якості життя хворих [38]. Оскільки клінічні прояви різних анемії типові, то для їх диференційної діагностики важливим є проведення діагностичного пошуку для уточнення етіологічних факторів їх виникнення [39]. Діагностику анемії здійснюють на основі клініко-лабораторного синдромукомплексу, що включає визначення ступеня тяжкості захворювання, аналіз основних клінічних і лабораторних проявів.

Аналіз результатів гематологічних досліджень показав, що у всіх пацієнток, не залежно від етіології захворювання, виявляється значне зниження вмісту гемоглобіну у крові (рис. 1).

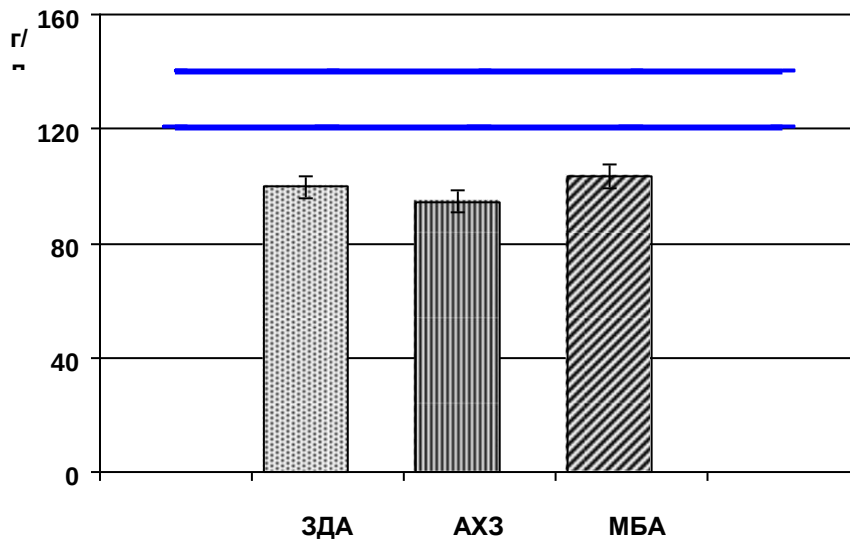


Рис.1. Вміст гемоглобіну в крові жінок з анеміями різної етіології (ЗДА – жінки із залізодефіцитною анемією; АХЗ – жінки з анемією хронічних захворювань; МБА – жінки з мегалобластною анемією)

Аналіз результатів лабораторних досліджень дозволив діагностувати у жінок легкий ступінь важкості анемії, оскільки відповідно до вмісту гемоглобіну у крові виділяють різні ступені її важкості: легка – гемоглобін у межах 91-110 г/л, середня – 71-90 г/л, важка – 51-70 г/л, надважка – 50 г/л і менше [40].

Водночас у жінок з анеміями різної етіології вміст еритроцитів у крові значно відрізнявся: якщо у пацієнток з залізодефіцитною анемією та анемією хронічних захворювань вміст еритроцитів зберігався на рівні нижньої межі норми або був дещо нижчим за норму, то у жінок з мегалобластною анемією вміст еритроцитів значно знижений порівняно з нормою (рис. 2), що вказує на порушення у цих пацієнток еритропоезу.

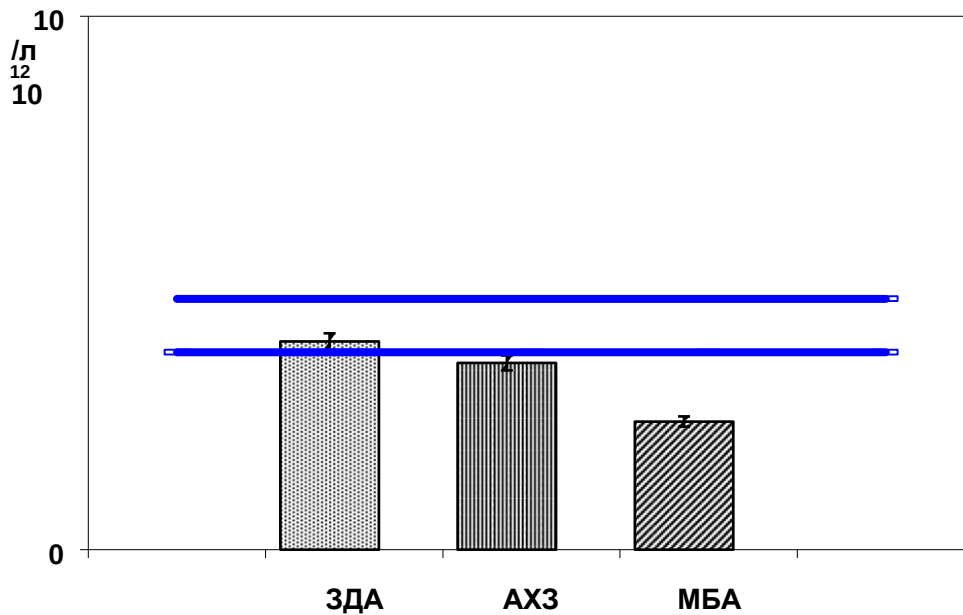


Рис. 2. Вміст еритроцитів у крові жінок з анеміями різної етіології

Спільною характеристикою мегалобластних анемій є порушення синтезу ДНК, що має негативний вплив на клітини кісткового мозку, оскільки для них характерний швидкий поділ. При В₁₂-дефіцитній анемії гемопоез неефективний, спостерігається значна внутрішньокісткомозкова загибель недозрілих клітин. Зокрема, виявляється внутрішньоклітинний гіпергемоліз [27].

Незначне зниження кількості еритроцитів у пацієнтів із АХЗ зумовлено сповільненою проліферацією та диференціацією еритроїдних попередників. Показано [31], що деякі цитокіни макрофагів пацієнтів із АХЗ можуть гальмувати формування еритроїдних колоній *in vitro*. Зокрема INF- γ , TNF- α , IL-1 можуть безпосередньо пригнічувати еритропоез. Ці цитокіни знижують експресію рецепторів для еритропоєтину і фактора росту стовбурових клітин, що призводить до сповільнення утворення еритроїдних попередників.

Водночас аналіз результатів лабораторного визначення середнього об'єму еритроцитів та вмісту гемоглобіну в еритроциті, що є маркером насиченості гемоглобіном, засвідчив, що у жінок з ЗДА обидва вказані показники нижчі за нижню межу норму (рис. 3, рис. 4.). Це свідчить, що у

пацієнток із ЗДА зміни в гемограмі мають гіпохромно-мікроцитарний характер.

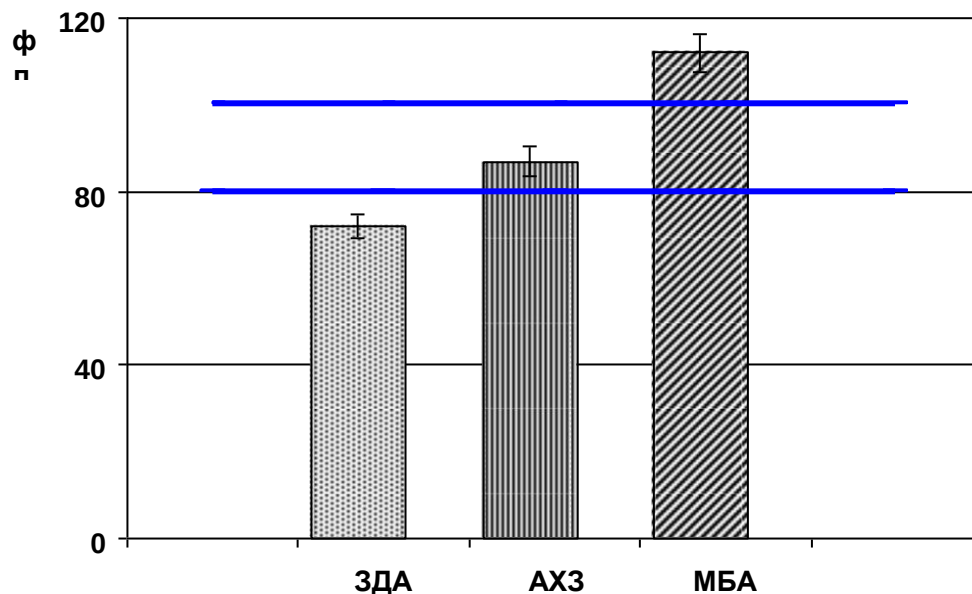


Рис. 3. Середній об'єм еритроцитів (MCV) крові жінок з анеміями різної етіології

Водночас у жінок із анемією хронічних захворювань середній об'єм еритроцитів та вміст гемоглобіну в еритроциті зберігається у межах норми, тобто гемограма володіє нормохромно-нормоцитарним характером. Результати аналізу узгоджуються із даними літератури [35], де описано, що нормохромна, нормоцитарна анемія є лабораторним маркером діагностики АХЗ. При цьому у жінок з мегалобластною анемією обидва показники перевищують норму, що вказує на гіперхромний, макроцитарний характер анемії. За умов дефіциту кобаламіну або фолатів спостерігається порушення синтезу ДНК, менш виражені зміни в РНК чи процесі синтезу білка, наслідком чого стає незбалансований ріст та поділ клітин. Тому до морфологічних особливостей еритроцитів належить наявність більших, "незрілих" ядер із дрібними частинками хроматину, поява клітин більшого розміру зі збільшеним об'ємом. Така невідповідність або ядерноцитоплазматична асинхронність називається мегалобластною. При

цьому виникає анемія, яку можна розпізнати завдяки проявам вираженого дефекту в синтезі ДНК у всіх швидко проліферуючих клітинах. Спільною характеристикою мегалобластних анемій є порушення синтезу ДНК, що має негативний вплив на клітини кісткового мозку, оскільки для них характерний швидкий поділ. Виявлення макроцитозу (збільшення середнього об'єму еритроциту) при проведенні лабораторного обстеження розглядають як перший клінічний прояв мегалобластної анемії [27].

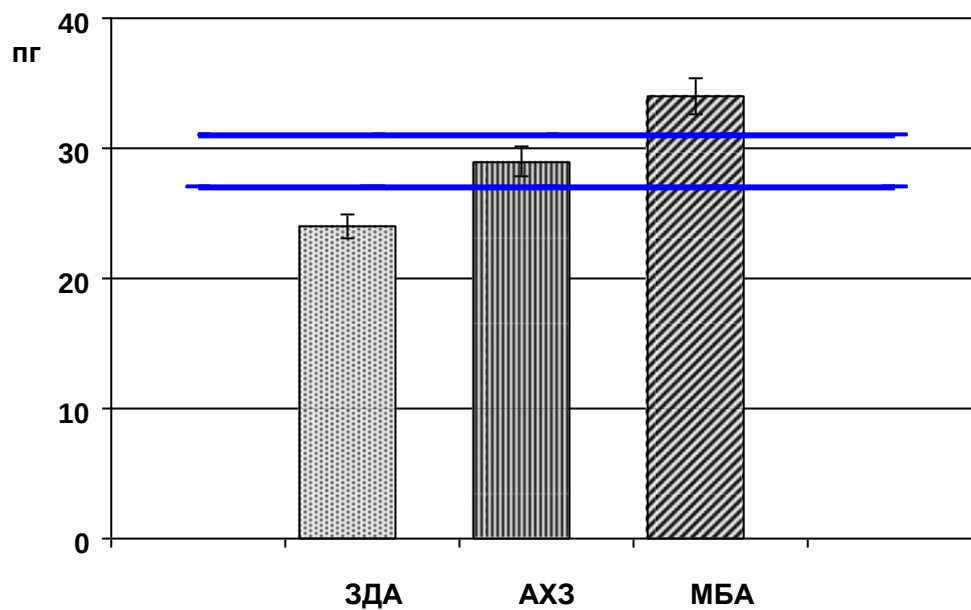


Рис.4. Вміст гемоглобіну в еритроциті крові жінок з анеміями різної етіології

Отже, оцінка результатів гематологічних показників показала, що ЗДА володіє гіпохромно-мікроцитарним характером, АХЗ – нормохромнонормоцитарним характером, а МБА – гіперхромно-макроцитарним характером.

Проте для уточнення діагнозу важливим етапом лабораторних досліджень є визначення забезпеченості організму залізом. Основними параметрами оцінки статусу заліза вважаються ферокінетичні показники,

зокрема вміст сироваткового заліза, вільного трансферину та феритину, а також загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки.

Аналіз історій хвороб показав зниження практично вдвічі вмісту заліза у сироватці (рис. 5.) на тлі підвищення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки у жінок з ЗДА (рис. 6.), що дозволяє підтвердити наявний дефіцит заліза у цих пацієнток.

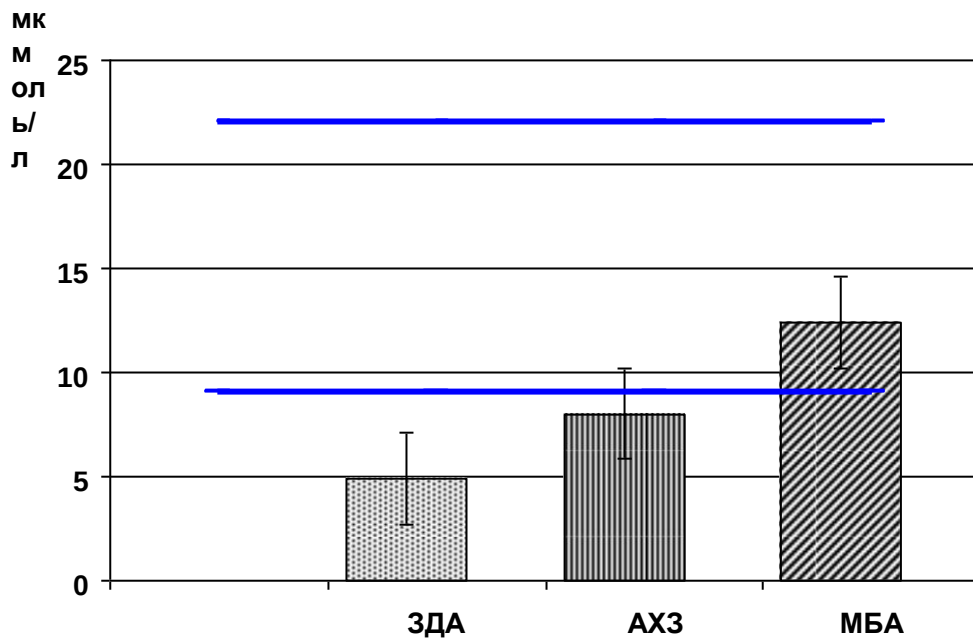


Рис. 5. Вміст сироваткового заліза у крові жінок з анеміями різної етіології

Водночас у жінок з анемією хронічних захворювань вміст заліза у сироватці зберігається на рівні нижньої межі норми або дещо нижчий за норму (рис. 5.) при збереженні загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки на рівні показників норми (рис. 6.). У жінок із мегалобластною анемією досліджувані ферокінетичні показники не відрізняються від фізіологічної норми.

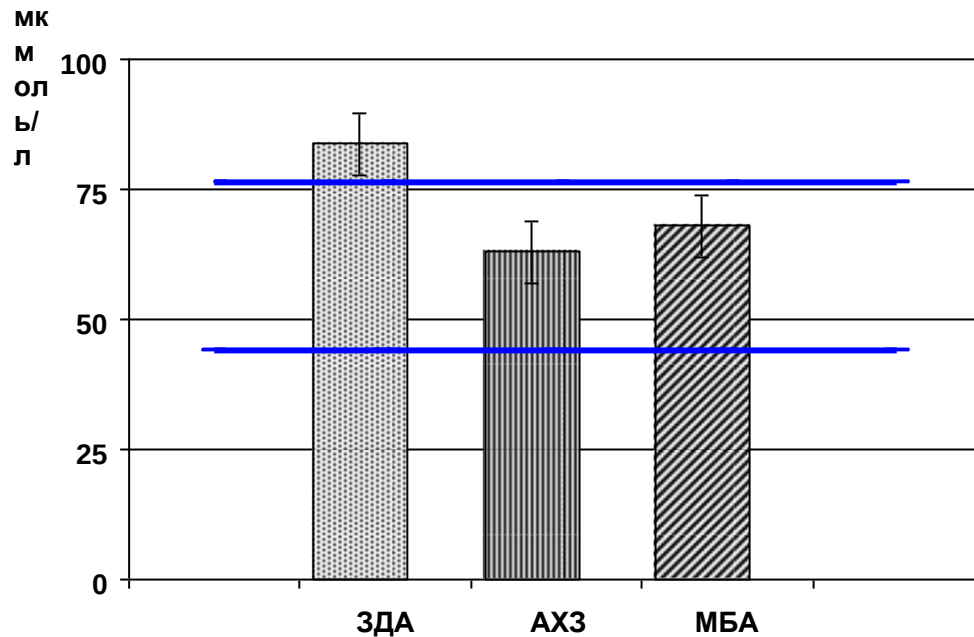


Рис 6. Загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки у жінок з анеміями різної етіології

Як основний механізм розвитку АХЗ розглядають утворення гепсидину. Це гормон, що секретується гепатоцитами за умов запалення, який блокує всмоктування заліза у кишківнику і реутилізацію заліза із депо, тим самим знижуючи концентрацію заліза в крові, що у свою чергу сприяє виникненню залізодефіцитного еритропоезу. Іншим важливим фактором виникнення АХЗ є надлишкове продукування прозапальних цитокінів. Отже, визначальну роль у виникненні АХЗ відіграє комплекс факторів, основними з яких є порушення гомеостазу заліза внаслідок підвищеного продукування гепсидину і порушення еритропоезу.

Аналіз історій хвороб показав, що у жінок із ЗДА концентрація феритину у крові знижена (рис. 7) при одночасному підвищенні вмісту трансферину (рис. 8), що вказує на виснаження запасів заліза в організмі. Відомо, що причиною підвищення вмісту трансферину є зниження концентрації заліза. Проте у пацієток із анемією хронічних захворювань

вміст феритину значно перевищує норму (рис. 7), тоді як вміст трансферину нижчий за норму (рис. 8). Водночас у жінок з МБА як вміст феритину, так вміст трансферину зберігається у межах норми.

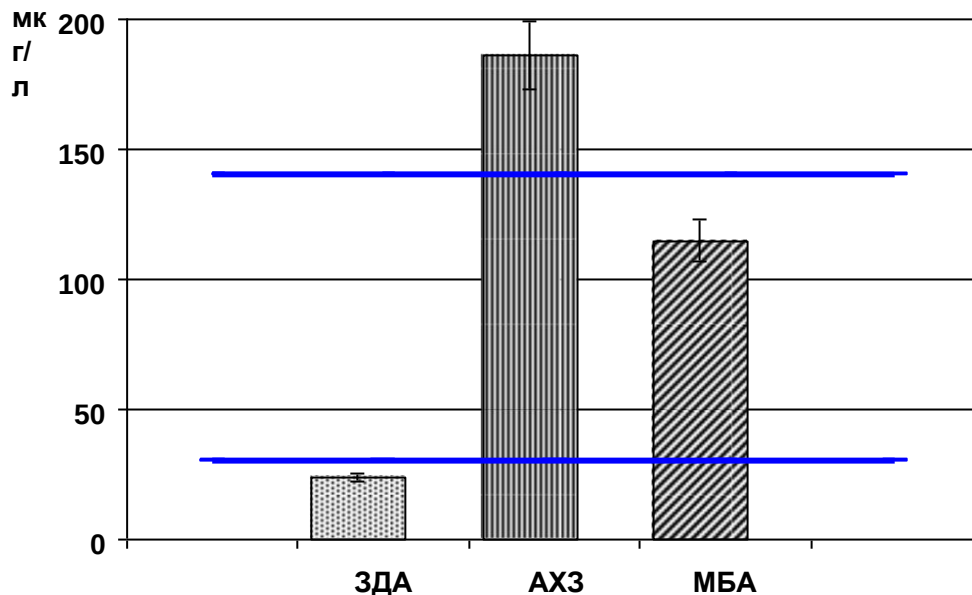


Рис. 7. Концентрація феритину в крові жінок з анеміями різної етіології

Відомо, що між вмістом феритину у сироватці і наявністю резервного заліза існує пряма залежність: 1 мкг/л сироваткового феритину аналогічний 8 мг резервного заліза. Зниження вмісту феритину в сироватці крові є найчутливішим і специфічним біохімічним показником дефіциту заліза [41].

Встановлене нами зниження вмісту феритину в жінок із ЗДА свідчить про виснаження депо заліза, тоді як підвищення вмісту феритину в пацієнток із АХЗ вказує на наявність в організмі активного запального процесу. Принципова відмінність між ЗДА і АХЗ полягає в тому, що ЗДА виникає внаслідок абсолютного дефіциту заліза, тоді як патофізіологія АХЗ є мультифакторною. Відомо, що одним із основних механізмів анемії хронічних захворювань є перерозподіл іонів Fe в клітинах макрофагальної системи, яка активується при запаленні. Залізо з загиблих клітин депонується у макрофагах у вигляді феритину. Наслідком цього стає порушення процесу

транспорту заліза від феритину до трансферину. Трансферин є основним білком, що забезпечує транспорт заліза, тоді як феритин є основним білком, що забезпечує депонування внутрішньоклітинного заліза.

У пацієнтів без біохімічних та клінічних ознак запального процесу про наявний залізодефіцит свідчить рівень феритину < 30 мкг/л. Якщо вміст феритину значно перевищує 100 мкг/л, то це свідчить про дуже високу активність запалення [41].

Трансферин забезпечує транспорт іонів заліза в клітини з крові до мембран ретикулоцитів, у яких залізо поглинається через рецепторопосередкований ендоцитоз, а далі може вивільнятися зі складу трансферину для синтезу ферумвмісних протеїнів – гемоглобіну, міоглобіну чи інших гемовмісних білків. Нестача заліза в організмі призводить до порушення синтезу гемоглобіну і зниження його вмісту в еритроцитах. Зменшення запасів заліза призводить до порушення окисно-відновних реакцій у тканинах, наслідком чого стає ураження шкіри та слизових оболонок, порушення роботи шлунково-кишкового тракту, зниження активності низки залізовмісних ензимів.

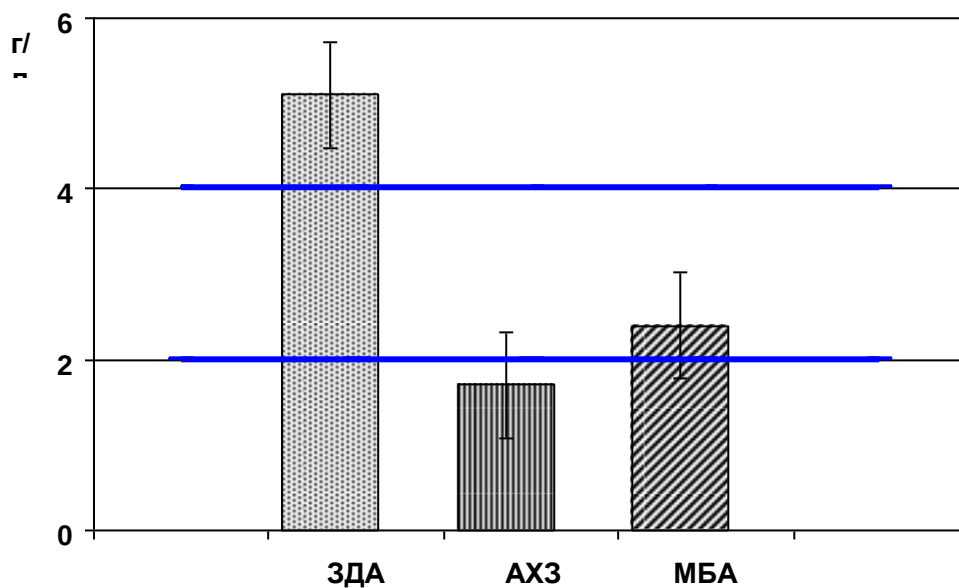


Рис. 8. Концентрація трансферину в крові жінок з анеміями різної етіології

Отже, при оцінці ступеня зміни ферокінетичних показників крові у жінок з анеміями різної етіології встановлено, що найвірогіднішим біохімічним маркером анемії хронічних захворювань є підвищення вмісту сироваткового феритину. При цьому клінічні ознаки АХЗ визначаються основним захворюванням, а ступінь її тяжкості залежить від тривалості й вираженості хронічного захворювання. Водночас основним маркером ЗДА у жінок є зниження вмісту феритину та заліза у крові на тлі підвищення концентрації трансферину і загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки. Відсутність змін ферокінетичних показників характерно для жінок з мегалобластною анемією.

Встановлені діагностичні критерії анемій різної етіології дозволили надалі обґрунтувати адекватну терапевтичну тактику. Відомо, що препарати заліза не слід призначати пацієнтам, у яких рівень феритину крові перевищує значення 100 мкг/л. Пероральні препарати заліза у таких пацієнтів погано сорбуються, що зумовлено підвищенням рівня гепсидину та зниженням всмоктування заліза в кишечнику. Також при деяких запальних процесах залізо може бути токсичним.

Проаналізовані результати лабораторного обстеження жінок вказують на необхідність ретельного аналізу щодо забезпеченості їх організму залізом з метою раннього виявлення залізодефіциту та обґрунтування подальшої профілактики та корекції залізодефіцитних станів.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у всіх пацієнток, не залежно від етіології анемії, виявляється значне зниження вмісту гемоглобіну у крові. При цьому у пацієнток з залізодефіцитною анемією та анемією хронічних захворювань вміст еритроцитів зберігається на рівні нижньої межі норми або дещо нижчий за норму, тоді як у жінок з мегалобластною анемією вміст еритроцитів значно знижений порівняно з нормою, що вказує на порушення у цих пацієнток еритропоезу.

2. Показано, що для пацієнток із ЗДА характерний гіпохромномікроцитарний, із АХЗ – нормохромно-нормоцитарний, а із МБА – гіперхромно-макроцитарний характер анемії.

3. Встановлено, що при ЗДА у жінок вміст сироваткового заліза знижений практично вдвічі на тлі підвищення загальної заліозв'язуючої здатності сироватки, концентрація феритину у крові знижена при одночасному підвищенні вмісту трансферину, що вказує на виснаження запасів заліза в організмі. Водночас у жінок з анемією хронічних захворювань вміст заліза у сироватці зберігається на рівні нижньої межі норми або дещо нижчий за норму при збереженні загальної заліозв'язуючої здатності сироватки на рівні показників норми, вміст феритину значно перевищує норму, тоді як вміст трансферину нижчий за норму. У жінок із мегалобластною анемією досліджувані ферокінетичні показники не відрізняються від фізіологічної норми.